



Enfermedades tiroideas en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1

M.^a del Carmen Valdés Alonso^a, José M.^a Basain Valdés^b, Lucía Llopiz Herrera^c,
Adriana Li de la Rosa^d, Aimée Álvarez Álvarez^e

Publicado en Internet:
11-septiembre-2017

M.^a del Carmen Valdés Alonso:
mavaldes@infomed.sld.cu

^aServicio de Endocrinología. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba
^bServicio de Endocrinología. Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo Lambert. La Habana. Cuba
^cServicio de Pediatría. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba
^dServicio de Laboratorio. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba
^eServicio de Laboratorio. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana. Cuba.

Resumen

Introducción: la diabetes *mellitus* tipo 1 se relaciona con alteraciones tiroideas. **Objetivo:** determinar el comportamiento de enfermedades tiroideas en pacientes pediátricos con diabetes *mellitus* tipo 1.

Material y método: estudio descriptivo, transversal, en 56 adolescentes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Juan Manuel Márquez (La Habana, Cuba) en el periodo de octubre de 2015 a octubre de 2016. Las variables en estudio fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes *mellitus*, estado nutricional, función tiroidea y enfermedad tiroidea autoinmune. Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y relativas, la asociación entre las variables categóricas se exploró con el test χ^2 y la probabilidad exacta de Fisher. En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de significación de α igual a 0,05.

Resultados: el 46,29% de los pacientes estudiados presentaron enfermedad tiroidea autoinmune; de ellos, el 33,33% eran del sexo femenino. El mayor grado de disfunción tiroidea se presentó en pacientes con mayores edades (36,0%), normopesos (68,0%) y con tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* de entre 5-9 años (52,0%). El 32,0 frente al 80,0% de los pacientes presentaron respectivamente anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa positivos, relacionándose este último con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus*.

Conclusiones: se presentó disfunción tiroidea en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune relacionado con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* tipo 1. Los anticuerpos antitiroperoxidasa se relacionaron con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* tipo 1.

Palabras clave:

- Diabetes *mellitus* tipo 1
- Enfermedades de la tiroides
- Tiroiditis autoinmune

Thyroid diseases in adolescents with diabetes *mellitus* type 1

Abstract

Introduction: the type 1 diabetes *mellitus* is related with thyroid alterations. **Objective:** to determine the characteristics of thyroid diseases in pediatric patients with type 1 diabetes *mellitus*.

Material and method: descriptive cross-sectional study in 56 adolescents with diagnostic of type 1 diabetes *mellitus* assisted in the service of Endocrinology of the Juan Manuel Márquez hospital (La Habana, Cuba) in the period between October 2015 and October 2016. The variables in study were: age, sex, time of evolution of the diabetes *mellitus*, nutritional state, thyroid function and autoimmune thyroid disease. The qualitative variables were statistically described by absolute and relative frequencies; the association among the categorical variables was explored with the χ^2 test and Fisher's exact probability. In all statistical tests, it was considered a significance level of alpha equal to 0.05.

Results: 46.29% of the studied patients presented autoimmune thyroid disease; of them, 33.33% were female. The highest degree of grade of thyroid dysfunction was present in older patients (36.0%), with normal weight (68.0%) and time of evolution of the diabetes *mellitus* among 5-9 years (52.0%). 32.0% vs 80.0% of the patients presented antithyroglobulin antibodies and antithyroperoxidase antibodies respectively, being related this last one with the age and the time of evolution of the diabetes *mellitus*.

Conclusions: thyroid dysfunction was present in the patients with autoimmune thyroid disease related to the age and the time of evolution of the type 1 diabetes *mellitus*. The antithyroperoxidase antibodies were related with the age and the time of evolution of the type 1 diabetes *mellitus*.

Key words:

- Diabetes *mellitus* type 1
- Thyroid diseases
- Thyroiditis, autoimmune

Cómo citar este artículo: Valdés Alonso MC, Basain Valdés JM, Llopiz Herrera L, Li de la Rosa A, Álvarez Álvarez A. Enfermedades tiroideas en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:249-57.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica y la segunda en la infancia después del asma en países desarrollados¹. Es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por hiperglucemia crónica de origen multifactorial como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, con repercusión en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y que desarrolla a corto plazo complicaciones agudas, amenazantes para la vida, y a largo plazo complicaciones crónicas, graves e inhabilitantes, que en ocasiones puede causar la muerte². El punto cardinal en la fisiopatología de la DM1 es la deficiencia absoluta de insulina, que predispone a la cetoacidosis. Esta deficiencia se debe a una destrucción de origen autoinmune de las células β del páncreas³, diagnosticándose más frecuentemente entre los 10 y 14 años, lo que se considera que puede tener relación con los cambios endocrinos de la pubertad; sin embargo, en los últimos 20 años se ha informado un incremento en la población de entre 0 y 4 años, lo que parece ser debido a los cambios en el estilo de vida de los niños, o bien por incorporación de procedimientos de diagnósticos más sensibles, aunque también pudiera tener relación con infecciones virales por virus de Coxsackie, de Epstein-Barr o rubeola, entre otros⁴.

De manera similar a la DM1, las alteraciones tiroideas son frecuentes en la adolescencia, y su prevalencia es creciente. Aunque la mayoría de casos, como el bocio difuso, cursan con función tiroidea normal, el hipo- o el hipertiroidismo no son infrecuentes y son, a menudo, infradiagnosticados en este grupo de edad⁵.

Dentro de las alteraciones tiroideas, el hipotiroidismo subclínico (tirotropina [TSH] elevada, triyodotironina [T3], tiroxina [T4] total y T4 libre normales) a menudo no es diagnosticado, aunque su prevalencia va en aumento debido al creciente cribado en poblaciones de riesgo (obesidad, hiperlipidemias, diabetes *mellitus*, etc.) y a la determinación relativamente reciente de la TSH. La mayoría son

idiopáticos, y se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados. En los restantes, la tiroiditis autoinmune es la causa más frecuente⁶.

La etiología más frecuente del hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica (autoinmune, de Hashimoto), con un predominio femenino 2:1, y, en segundo lugar, el bocio endémico por déficit de yodo. Los casos de origen hipofisario o hipotalámico son muy raros⁵. La tiroiditis autoinmune es un proceso inflamatorio del tiroides caracterizado por presencia de bocio, anticuerpos circulantes y alteraciones histológicas. La enfermedad es más frecuente en la infancia y adolescencia y se asocia a determinados antígenos HLA de la clase II (alelos DR3, DR4 y DR5), algunos presentes en la DM1. La tiroiditis autoinmunitaria se asocia a otros procesos autoinmunes como la DM1 (20%), la insuficiencia suprarrenal, el hipoparatiroidismo y enfermedades cromosómicas como el síndrome de Down (4,3%) y síndrome de Turner (3,8%). Forma parte de los síndromes pluriglandulares autoinmunes tipo I y II, siendo el primero el más frecuente en la infancia⁷.

La asociación de diabetes *mellitus* y enfermedades tiroideas se presenta con más frecuencia en pacientes genéticamente predispuestos, como son los portadores del haplotipo HLA-DR3. Un porcentaje importante de pacientes con DM1 presenta anticuerpos antitiroideos positivos. De ellos, hasta un 50% progresa a enfermedad tiroidea autoinmune, fundamentalmente a hipotiroidismo primario, el cual se halla presente en un 2-5% de los pacientes con DM1⁸.

El hipertiroidismo de origen autoinmune también se ha asociado con la DM1, aunque con una prevalencia bastante menor, de alrededor del 1-2%. En el caso del hipotiroidismo primario, este incremento parece relacionarse con la presencia de dislipidemia, aumento de la presión arterial diastólica y disfunción endotelial⁸.

A pesar de la frecuente asociación de DM1 y enfermedad tiroidea autoinmune, son escasos los estudios de prevalencia de ambos procesos en España y otros países⁸.

El objetivo de la presente investigación fue determinar el comportamiento de las enfermedades del tiroides en adolescentes con DM1 atendidos en el Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez (La Habana, Cuba) en el periodo comprendido de 2015 a 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 54 pacientes adolescentes con diagnóstico de DM1 según criterios de la Organización Mundial de la Salud (n = 54), de ambos sexos, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez (La Habana, Cuba) en el periodo comprendido de octubre de 2015 a octubre de 2016. Se excluyeron aquellos pacientes tratados con fármacos inmunosupresores y/o con presencia de otras enfermedades intercurrentes. Las variables en estudio fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la DM1, estado nutricional, función tiroidea y enfermedad autoinmune tiroidea. De las historias clínicas de los pacientes se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo y tiempo de evolución de la DM1. A todos los pacientes se les realizaron las mediciones antropométricas de peso y talla, y posteriormente se les indicó TSH, T4 total, anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antitiroperoxidasa. A partir de los valores de peso y talla se ubicó al paciente según sexo en la tabla cubana de percentiles de peso para la talla correspondiente^{9,10} y se determinó el percentil al que correspondía, interpretándose según lo establecido en Cuba. Las muestras de laboratorio fueron obtenidas por punción venosa en el laboratorio clínico, después de 12 horas de ayuno. Las determinaciones hormonales (TSH, T3 y T4 total) fueron realizadas en el laboratorio de dicha institución mediante el principio del análisis inmunoradiométrico en fase sólida; mientras que las determinaciones de los anticuerpos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa) se realizaron en el Instituto Nacional de Endocrinología mediante técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Para el procesamiento de la información, los datos fueron incluidos en una base de datos automatizada

con la hoja de cálculo electrónica Excel[®] 2003. Las variables cualitativas y las variables cuantitativas llevadas a escala ordinal se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y relativas. La asociación entre las variables categóricas se exploró con el test χ^2 y la probabilidad exacta de Fisher. En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de significación de α de 0,05.

El estudio estuvo debidamente avalado desde el punto de vista ético por las siguientes razones: 1) se aplicaron planillas de consentimiento informado por escrito, explicándole a cada paciente, padre y/o tutor legal la importancia de la investigación; 2) se respetó la integridad de los participantes en la investigación, asegurando la confidencialidad de todos los datos obtenidos, y 3) el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez avalaron la presente investigación.

RESULTADOS

La distribución de los pacientes con DM1 y enfermedad autoinmune tiroidea según edad y sexo se muestran en la **Tabla 1**. Se observó que 25 (46,29%) pacientes con DM1 presentaron enfermedad tiroidea autoinmune, de los cuales 18 (33,33%) eran del sexo femenino.

La comparación del estado de la función tiroidea en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune según edad y sexo se muestra en la **Tabla 2**. Al comparar el estado de la función tiroidea según la edad se encontró que los pacientes con mayores edades presentaron mayor grado de disfunción tiroidea que los pacientes con menores edades, donde, de los 13 pacientes con hipotiroidismo, nueve (36,0%) pacientes eran mayores de 16 años de edad, cuatro (16,0%) tenían entre 13 y 15 años de edad y ningún paciente tenía entre 10 y 12 años de edad. Con respecto al sexo, predominó el sexo femenino, con 17 (68,0%) pacientes.

En la **Tabla 3** se muestra el estado de la función tiroidea según el estado nutricional. Predominaron los pacientes con normopeso, con un total de 20

Tabla 1. Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad autoinmune tiroidea según edad y sexo

Edad (años)	Con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25)				Sin enfermedad tiroidea autoinmune (n = 29)			
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
10-12 (n = 18)	1	1,85	4	7,41	8	14,81	5	9,26
13-15 (n = 18)	2	3,70	6	11,11	7	12,96	3	5,56
16-18 (n = 18)	4	7,41	8	14,81	5	9,26	1	1,85
Total (n = 54)	7	12,96	18	33,33	20	37,04	9	16,67

Edad: $\chi^2 = 5,6479$; $p = 0,0594$. Sexo: $\chi^2 = 6,7000$; $p = 0,3495$.

*Porcentaje con respecto al total de la muestra (n = 54).

Tabla 2. Estado de función tiroidea en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune según edad y sexo

Edad (años)	Estado de función tiroidea											
	Eutiroidismo				Hipotiroidismo subclínico				Hipotiroidismo			
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino		Masculino		Femenino	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10-12 (n = 5)	2	8,0	1	4,0	1	4,0	1	4,0	-	-	-	-
13-15 (n = 8)	1	4,0	-	-	1	4,0	2	8,0	1	4,0	3	12,0
16-18 (n = 12)	-	-	-	-	-	-	3	12,0	2	8,0	7	28,0
Total	3	12,0	1	4,0	2	8,0	6	24,0	3	12,0	10	40,0
	4 (16,0)				8 (32,0)				13 (52,0)			

Edad: $\chi^2 = 12,2175$; $p = 0,0158$. Sexo: $\chi^2 = 14,6528$; $p = 0,1452$.

Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25).

Tabla 3. Estado de función tiroidea según estado nutricional

Estado nutricional	Estado de función tiroidea					
	Eutiroidismo		Hipotiroidismo subclínico		Hipotiroidismo	
	n	%	n	%	n	%
Malnutrición por defecto (n = 1)	1	4,0	-	-	-	-
Normopeso (n = 20)	3	12,0	7	28,0	10	40,0
Malnutrición por exceso (n = 4)	-	-	1	4,0	3	12,0
Total	4	16,0	8	32,0	13	52,0

 $\chi^2 = 6,4423$; $p = 0,1685$.

Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n=25).

(80,0%) pacientes, de los cuales diez (40,0%) pacientes presentaron hipotiroidismo.

Según el tiempo de evolución de la DM1 y el estado de la función tiroidea, que se muestra en la **Tabla 4**, se encontró que existen diferencias significativas ($p = 0,0081$) entre estas dos variables estudiadas, se observó que a mayor tiempo de evolución de la DM1 existió un mayor grado de disfunción tiroidea. La distribución de los anticuerpos antitiroideos según la edad en los pacientes con DM1 estudiados se muestra en la **Tabla 5**. Como se observó, solo existen valores significativos en los anticuerpos

antitiroperoxidasa ($p = 0,0008$) en relación con la edad.

En la **Tabla 6** se muestra la distribución de los anticuerpos antitiroideos según el sexo en los pacientes con DM1. Se encontró que no existieron diferencias significativas con respecto a los anticuerpos antitiroideos según el sexo. El sexo femenino mostró el mayor porcentaje con anticuerpos antitiroideos positivos con relación al sexo masculino.

En la **Tabla 7** se muestra la distribución de los anticuerpos antitiroideos según tiempo de evolución de la DM1 en los pacientes estudiados. No se encontró

Tabla 4. Estado de función tiroidea según tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 1

Tiempo de evolución (años)	Estado de función tiroidea					
	Eutiroidismo		Hipotiroidismo subclínico		Hipotiroidismo	
	n	%	n	%	n	%
0-4 (n = 8)	3	12,0	5	20,0	-	-
5-9 (n = 14)	1	4,0	3	12,0	10	40,0
≥ 10 (n = 3)	-	-	-	-	3	12,0
Total (n = 25)	4	16,0	8	32,0	13	52,0

$\chi^2 = 13,7577$; $p = 0,0081$.

Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25).

Tabla 5. Distribución de los anticuerpos antitiroideos según la edad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Edad (años)	Anticuerpos antitiroideos											
	Antitiroglobulina (n = 25)				Antitiroperoxidasa (n = 25)				Ambos (n = 25)			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%*	n	%	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
10-12 (n = 5)	3	12,0	2	8,0	1	4,0	4	16,0	1	11,11	1	11,11
13-15 (n = 8)	2	8,0	6	24,0	8	32,0	-	-	1	11,11	-	-
15-18 (n = 12)	3	12,0	9	36,0	11	44,0	1	4,0	4	44,44	2	22,22
Total	8	32,0	17	68,0	20	80,0	5	20,0	6	66,67	3	33,33
	$\chi^2 = 2,2518$; $p = 0,3244$				$\chi^2 = 14,2708$; $p = 0,0008$				$\chi^2 = 0,7500$; $p = 0,6873$			

*Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25) según tipo de anticuerpos antitiroideos.

Tabla 6. Distribución de los anticuerpos antitiroideos según el sexo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Sexo	Anticuerpos antitiroideos											
	Antitiroglobulina				Antitiroperoxidasa				Ambos			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%	n	%*	n	%*
Masculino (n = 8)	4	16,0	4	16,0	7	28,0	1	4,0	4	44,44	2	22,22
Femenino (n = 17)	4	16,0	13	52,0	13	52,0	4	16,0	2	22,22	1	11,11
Total (n = 25)	8	32,0	17	78,0	20	80,0	5	20,0	6	66,67	3	33,33
	$\chi^2 = 1,7029$; $p = 0,1919$				$\chi^2 = 0,4416$; $p = 0,5064$				$\chi^2 = 0,0000$; $p = 1,0000$			

*Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25) según tipo de anticuerpos antitiroideos.

Tabla 7. Distribución de los anticuerpos antitiroideos según tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 1

Tiempo de evolución (años)	Anticuerpos antitiroideos											
	Antitiroglobulina (n = 25)				Antitiroperoxidasa (n = 25)				Ambos (n = 25)			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-4 (n = 8)	2	8,0	6	24,0	5	20,0	3	12,0	1	11,11	1	11,11
5-9 (n = 14)	4	16,0	10	40,0	14	56,0	-	-	4	44,44	-	-
≥ 10 (n = 3)	1	4,0	2	8,0	2	8,0	1	4,0	1	11,11	2	22,22
Total	7	28,0	18	72,0	20	84,0	5	16,0	6	66,67	3	33,33
	$\chi^2 = 0,0803$; $p = 0,9606$				$\chi^2 = 6,0888$; $p = 0,0476$				$\chi^2 = 3,7500$; $p = 0,1534$			

Porcentaje con respecto al total de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (n = 25) según tipo de anticuerpos antitiroideos.

asociación entre los anticuerpos antitiroglobulina y ambos anticuerpos positivos con el tiempo de evolución de la DM1. Al analizar los anticuerpos antitiroperoxidasa, se pudo observar que existieron valores más significativos de dichos anticuerpos ($p = 0,0476$) en relación con el mayor tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* (el 100% de los pacientes entre cinco y nueve años de evolución de la DM1 presentaban estos anticuerpos positivos, mientras que el 66,67% de los diabéticos tipo 1 con diez años o más de evolución de la diabetes presentaron estos anticuerpos positivos).

DISCUSIÓN

La DM1 se asocia con cierta frecuencia a otras enfermedades de etiología inmunitaria, siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea autoinmune. Ambas son enfermedades de glándulas endocrinas originadas por la estimulación de células T órgano-específicas. La asociación de ambas se presenta con más frecuencia en pacientes genéticamente predispuestos, como son los portadores del haplotipo HLA-DR3, donde un porcentaje importante de pacientes con DM1 presenta anticuerpos antitiroideos positivos. De ellos, hasta un 50% progresa a enfermedad tiroidea autoinmune, fundamentalmente a hipotiroidismo primario, el cual se halla presente en un 2-5% de los pacientes con DM1⁸. La tiroiditis crónica autoinmune se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos específicos en suero, los cuales son positivos en el 10-12% en la población general y entre niños con DM1, de acuerdo con el grado de disfunción tiroidea, entre 3 y 50%^{11,12}.

El estudio de Baena⁸ muestra una elevada prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con DM1 (17%). No obstante, este resultado es similar a los publicados por otros autores^{11,12} en estudios internacionales, la mayoría de ellos realizados en población pediátrica, en los que la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune se encuentra entre el 15,8 y el 43,7%⁸. En el estudio de Rivera¹¹ se obtiene que, del total de pacientes diabéticos, hay una predominancia porcentual del

género femenino con un 52,6% ($p < 0,019$) y con una mayoría significativa de los adolescentes, del 52,6% ($p < 0,001$), lo cual guarda relación con la bibliografía nacional^{12,13} e internacional^{14,15} que apoya dicha investigación. En el estudio de Rivera¹¹ se diagnosticaron nueve pacientes de enfermedad tiroidea autoinmune para un 9,3%, concentrándose mayormente en el grupo de los adolescentes. De las nueve pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, seis presentaban tiroiditis de Hashimoto en fase eutiroidea y tres en fase hipotiroidea, lo cual difiere en lo descrito por Briceño *et al.*¹² a nivel nacional y Barker *et al.*¹⁵ a nivel internacional, que encuentran predominio estadísticamente significativo del hipotiroidismo.

Baena *et al.*⁸, en un estudio de 90 pacientes con DM1, encontró que el 17,8% del total de pacientes estudiados presentaban enfermedad tiroidea autoinmune conocida que, por orden de frecuencia, se correspondía con hipotiroidismo primario (9,9%), hipotiroidismo subclínico (7,1%) y enfermedad de Graves (0,8%). En el estudio de Miraval León¹⁶, la disfunción tiroidea más frecuente es el hipotiroidismo clínico, con un 84,4%, lo que supera en frecuencia a otros estudios^{14,16}, pero coincide con la literatura médica internacional¹⁷.

El porcentaje de hipotiroidismo subclínico fue del 2,5% de todo aquel con despistaje hormonal, menor en cantidad en comparación con otros estudios^{14,16}. Johnson *et al.*¹⁸ reportan una prevalencia de hasta un 50%, Gronich¹⁷ encuentra un 8,6% de casos de hipotiroidismo subclínico en mujeres australianas a pesar de que el hipotiroidismo subclínico no fue la principal alteración tiroidea encontrada.

En el estudio realizado en nuestro hospital se encontró que la enfermedad tiroidea autoinmune que predominó fue el hipotiroidismo, siguiéndole en orden de frecuencia el hipotiroidismo subclínico en pacientes adolescentes y en el sexo femenino, lo cual coincide con lo descrito en la literatura médica revisada. No se presentaron casos de hiperfunción tiroidea (hipertiroidismo).

En relación con el estado nutricional de los pacientes con DM1, que estudia Rivera¹¹, el 77,2% correspondió al tipo eutrófico, el 6,2% a la obesidad, el

6,2% a la desnutrición crónica, el 5,2% al sobrepeso y el 5,2% a la desnutrición aguda. Esto coincide con lo encontrado a nivel nacional por Briceño *et al.*¹², en cuyo estudio la distribución del estado nutricional con respecto a las enfermedades tiroideas refleja que, de las nueve pacientes femeninas con tiroiditis, siete eran eutróficas. En lo descrito por Kordonouri *et al.*¹⁴ no había diferencias respecto al crecimiento o el peso en los pacientes con o sin enfermedad tiroidea autoinmune. En el trabajo que se realizó en nuestro centro predominó el estado nutricional normopeso (eutrófico), aunque un porcentaje de los mismos presentaba hipotiroidismo. Esto se corresponde con lo señalado en la literatura médica revisada.

Según el tiempo de evolución de la DM1, el estudio de Rivera¹¹ demuestra que la mayoría de los pacientes tenía más de cuatro años de evolución de la enfermedad, correspondiendo al 44,3%, habiendo de las nueve pacientes estudiadas, seis con patología tiroidea, de ellas tres con tiroiditis de Hashimoto en fase eutiroidea y tres en fase hipotiroidea. Esto difiere de lo encontrado por Martín¹³ a nivel nacional donde evidencia que en más de la mitad (51,2%) la diabetes *mellitus* había sido diagnosticada hacía menos de tres años, pero coincide con Kordonouri¹⁴ y Barker¹⁵, que señalan una mayor duración de la diabetes *mellitus* en relación a las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. No obstante, a diferencia de otros trabajos^{12,14,15}, Baena⁸ no encuentra una asociación entre el tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune en su estudio; sin embargo, sí evidenciamos una elevada prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en el sexo femenino (la presentaban el 24,6% frente al 10,8% del sexo masculino). En este estudio se demostró diferencia significativa, pues a mayor tiempo de evolución de la DM1 hubo mayor grado de disfunción tiroidea.

La positividad de los anticuerpos específicos contra el tiroides en pacientes con DM1 en edad pediátrica se ha reportado más alto en comparación con la población general, encontrándose positivos entre el 7 y el 40%. Los anticuerpos antitiroideos son más

altos en los pacientes con DM1 de más años de evolución de la enfermedad. Los anticuerpos que principalmente median la respuesta autoinmune tiroidea son los siguientes: antitiroglobulina, anti-receptor de tirotropina, antihormona tiroidea, y antitiroperoxidasa. Este último se detecta en todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune, alcanzando títulos máximos en la tiroiditis de Hashimoto, incluso en aquellos casos que otros anticuerpos antitiroideos son negativos. Este antígeno (antígeno antitiroperoxidasa) está dirigido a la peroxidada tiroidea, una enzima que cataliza la yodación de residuos de tiroxina en tiroglobulina y que se localiza tanto en el citoplasma como en el polo apical de la membrana de las células tiroideas. Estos anticuerpos son los responsables de la citotoxicidad dependiente del complemento observado en las tiroiditis¹⁹. Cabe destacar en este sentido el estudio de Kordonouri¹⁴ que incluye a 7097 pacientes con DM1, una media de edad de 12 años, una prevalencia de enfermedad tiroidea del 15,8% y una prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos del 21,6%.

Es bien conocido que, en pacientes con DM1, el principal marcador de riesgo para la aparición de enfermedad tiroidea es el desarrollo de anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa, antitiroglobulina e inmunoglobulinas estimulantes del tiroides)⁸. De esta forma, se ha observado que aquellos con anticuerpos antitiroideos positivos presentan un riesgo hasta 18 veces mayor de desarrollar enfermedad tiroidea, si bien el hipotiroidismo primario puede presentarse también hasta en el 20-30% de los pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos, Baena⁸ obtiene datos muy similares en su estudio, en el que el 25,6% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune presentaban anticuerpos antitiroideos negativos. Por otro lado, si bien parece que la prevalencia de enfermedad tiroidea aumenta en relación con la edad y con el tiempo de evolución de la diabetes, no se ha documentado una mayor prevalencia en pacientes con mal control metabólico, aunque hay pocos estudios que evalúen esta relación. Barker¹⁵ realizó un estudio donde se obtuvo que los pacientes con

anticuerpos antitiroideos positivos eran con más frecuencia mujeres (58%; $p < 0,0001$), adolescentes (16,1 años; $p < 0,0013$).

En el estudio Rivera¹¹, de los pacientes a los que les realiza determinación de anticuerpos antitiroperoxidasa, solo seis resultaron positivos para un 11,2%, cuatro (66,7%) con tiroiditis de Hashimoto en fase eutiroidea y dos (33,3%) en fase hipotiroidea. En el ámbito nacional, Briceño¹² evidencia en relación con los anticuerpos antitiroideos algo similar; en 126 pacientes (86,3%) resultan negativos y positivos en 12,7%. A nivel internacional, Glasstras²⁰ detectó anticuerpos antitiroperoxidasa positivos en 13 de 166 pacientes (7,8%); seis de los 13 pacientes (46,2%) con anticuerpos antitiroperoxidasa positivos en el momento del diagnóstico desarrollaron una patología tiroidea, frente a solo el 3,6% con anticuerpos antitiroperoxidasa negativos; datos diferentes se obtuvieron del estudio de Baena⁸ donde un 41,1% resultaron antitiroperoxidasa positivos y un 25,6% negativos; en el 33,3% no se dispuso de datos.

En nuestro estudio, de los anticuerpos antitiroideos, solo los anticuerpos antitiroperoxidasa resultaron positivos y se relacionaron con el tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea autoinmune, no así en el caso de los anticuerpos antitiroglobulina o la presencia de ambos anticuerpos, donde no hubo significación estadística con el tiempo de evolución de la enfermedad. El sexo femenino

mostró un mayor porcentaje de anticuerpos antitiroperoxidasa positivos, aunque no resultó significativo. Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura médica revisada.

CONCLUSIONES

Existió enfermedad tiroidea autoinmune en los adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1.

Se presentó disfunción tiroidea en los adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune expresada por hipotiroidismo clínico y subclínico relacionado con la edad y el tiempo de evolución de la DM1.

Los anticuerpos antitiroperoxidasa se relacionaron con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* tipo 1, no así con el sexo. No existió relación de los anticuerpos antitiroglobulina con las variables estudiadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1 • **T3:** triyodotironina • **T4:** tiroxina • **TSH:** tirotrópina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camacho B, Manzanara A, Espino R. Debut de diabetes *mellitus* tipo 1 en el área hospitalaria de Valme. *Vox Paediatr.* 2012;19:9-13.
2. Asenjo S, Muzzo S, Pérez MV, Ugarte F, Willshaw ME. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78:534-41.
3. Soltész G. La diabetes en niños: tendencias cambiantes dentro de una epidemia emergente. *Diabetes Voice.* 2007;52:13-5.
4. Braverman Bronstein A, Rendón Macías ME, Iglesias Leboeiro J, Bernárdez Zapata I, Antillón Ferreira C. Características clínicas y de laboratorio en niños con diabetes *mellitus*. *Rev Mex Pediatr.* 2013;80:200-5.
5. Curell Aguilá N. Hipotiroidismo en adolescentes. *Adolescere.* 2013;12:24-31.
6. Chueca Guindulain M, Berrade Zubiri S, Dura Travé T, Oyarzábal Irigoyen M. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5:49-57.
7. Valdés Alonso MC. Síndrome poliglandular autoinmune. En: Coto Hermosilla C. *Reumatología Pediátrica.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 412-36.

8. Baena MG, Carral F, Roca MM, Cayón M, Ortego J, Aguilar-Diosdado M. Prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1. *Av Diabetol*. 2010;26:42-6.
9. Jordan JR. Desarrollo humano en Cuba. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1979.
10. Esquivel M, Rubí A. Curvas nacionales de peso y talla. Su interpretación y uso en la valoración del estado nutricional. *Rev Cubana Pediatr*. 1985;57:377-83.
11. Rivera N. Enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1. Consulta de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga. Valencia, junio 2009-2012. Valencia, Venezuela: Universidad de Carabobo; 2013.
12. Briceño Y, Paoli M, Maulino N, Gaffaro L, Marcano H, Pérez M. Dislipidemia y disfunción tiroidea en niños y adolescentes con diabetes *mellitus* tipo1: relación con el control metabólico e índice de masa corporal. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2009;7:23-8.
13. Martín R. Frecuencia de trastornos de la función tiroidea en escolares y adolescentes con diabetes *mellitus* tipo1. Consulta de Endocrinología. Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga. Barquisimeto, Venezuela: Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado; 2007.
14. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25:1346-50.
15. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, *et al.* Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28:850-5.
16. Miraval León LJ. La disfunción tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Hospital Nacional Dos de Mayo 2013-2015. Tesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
17. Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38:1657-64.
18. Johnson J. Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes Spectrum*. 2006;19:148-53.
19. Rivero Escalante H, Dorantes Álvarez LM, García Morales L, Coyote Estrada N, Martínez Duncker C, Palafox Vázquez H, *et al.* Frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con diabetes *mellitus* tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2001;58:627-34.
20. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28:2170-5.



Thyroid diseases in adolescents with type 1 diabetes *mellitus*

M.^a del Carmen Valdés Alonso^a, José M.^a Basain Valdés^b, Lucía Llopiz Herrera^c,
Adriana Li de la Rosa^d, Aimée Álvarez Álvarez^e

Published online:
11-september-2017

M.^a del Carmen Valdés Alonso:
mavaldes@infomed.sld.cu

^aServicio de Endocrinología. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba

• ^bServicio de Endocrinología. Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo Lambert.

La Habana. Cuba • ^cServicio de Pediatría. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana.

Cuba • ^dServicio de Laboratorio. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba

• ^eServicio de Laboratorio. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana. Cuba.

Abstract

Introduction: the type 1 diabetes *mellitus* is related with thyroid alterations. **Objective:** to determine the characteristics of thyroid diseases in pediatric patients with type 1 diabetes *mellitus*.

Material and method: descriptive cross-sectional study in 56 adolescents with diagnostic of type 1 diabetes *mellitus* assisted in the service of Endocrinology of the Juan Manuel Márquez hospital (La Habana, Cuba) in the period between October 2015 and October 2016. The variables in study were: age, sex, time of evolution of the diabetes *mellitus*, nutritional state, thyroid function and autoimmune thyroid disease. The qualitative variables were statistically described by absolute and relative frequencies; the association among the categorical variables was explored with the χ^2 test and Fisher's exact probability. In all statistical tests, it was considered a significance level of alpha equal to 0.05.

Results: 46.29% of the studied patients presented autoimmune thyroid disease; of them, 33.33% were female. The highest degree of grade of thyroid dysfunction was present in older patients (36.0%), with normal weight (68.0%) and time of evolution of the diabetes *mellitus* among 5-9 years (52.0%). 32.0% vs 80.0% of the patients presented antithyroglobulin antibodies and antithyroperoxidase antibodies respectively, being related this last one with the age and the time of evolution of the diabetes *mellitus*.

Conclusions: thyroid dysfunction was present in the patients with autoimmune thyroid disease related to the age and the time of evolution of the type 1 diabetes *mellitus*. The antithyroperoxidase antibodies were related with the age and the time of evolution of the type 1 diabetes *mellitus*.

Key words:

- Diabetes *mellitus* type 1
- Thyroid diseases
- Thyroiditis, autoimmune

Resumen

Introducción: la diabetes *mellitus* tipo 1 se relaciona con alteraciones tiroideas. **Objetivo:** determinar el comportamiento de enfermedades tiroideas en pacientes pediátricos con diabetes *mellitus* tipo 1.

Material y método: estudio descriptivo, transversal, en 56 adolescentes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Juan Manuel Márquez (La Habana, Cuba) en el periodo de octubre de 2015 a octubre de 2016. Las variables en estudio fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes *mellitus*, estado nutricional, función tiroidea y enfermedad tiroidea autoinmune. Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y relativas, la asociación entre las variables categóricas se exploró con el test χ^2 y la probabilidad exacta de Fisher. En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de significación de α igual a 0,05.

Resultados: el 46,29% de los pacientes estudiados presentaron enfermedad tiroidea autoinmune; de ellos, el 33,33% eran del sexo femenino. El mayor grado de disfunción tiroidea se presentó en pacientes con mayores edades (36,0%), normopesos (68,0%) y con tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* de entre 5-9 años (52,0%). El 32,0 frente al 80,0% de los pacientes presentaron respectivamente anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa positivos, relacionándose este último con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus*.

Conclusiones: se presentó disfunción tiroidea en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune relacionado con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* tipo 1. Los anticuerpos antitiroperoxidasa se relacionaron con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes *mellitus* tipo 1.

Palabras clave:

- Diabetes *mellitus* tipo 1
- Enfermedades de la tiroidea
- Tiroiditis autoinmune

How to cite this article: Valdés Alonso MC, Basain Valdés JM, Llopiz Herrera L, Li de la Rosa A, Álvarez Álvarez A. Enfermedades tiroideas en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:249-57.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is the most prevalent endocrine chronic disease in the paediatric age group, and the second most frequent in children in developed countries following asthma.¹ It is a heterogeneous syndrome characterised by chronic hyperglycaemia of a multifactorial aetiology that results from changes in the secretion and/or activity of insulin affecting the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, and presents with acute life-threatening complications in the short-term and with chronic, severe, disabling and potentially fatal complications in the long-term.² The key point in the pathophysiology of T1D is absolute insulin deficiency, which predisposes the individual to ketoacidosis. This deficiency is due to the autoimmune destruction of the β cells of the pancreas³ and is diagnosed most frequently between ages 10 and 14 years, which suggests an association with the endocrine changes that take place in puberty; however, in the past 20 years there has been evidence of an increase in its incidence in children aged 0 to 4 years, which may be due to changes in lifestyle in this population or to the introduction of diagnostic methods that are more sensitive, although it could also be associated with viral infection by Coxsackievirus, Epstein-Barr virus or rubella, among others.⁴

Similarly to T1D, thyroid abnormalities are frequent in adolescence, and their prevalence is increasing. Although in most cases, for instance those of diffuse goitre, patients present with normal thyroid function, hypo- or hyperthyroidism are not infrequent and are commonly underdiagnosed in this age group.⁵

Among the thyroid abnormalities, subclinical hypothyroidism (elevated thyroid-stimulating hormone [TSH] with normal triiodothyronine [T3] and free and total thyroxine [T4] levels) is often not diagnosed, although its reported prevalence has been rising due to increased screening in risk populations (with obesity, hyperlipidaemia, diabetes *mellitus*, etc) and the relatively recent TSH test. Most cases are idiopathic and are identified by

routine tests in the absence of associated manifestations or triggers. In the remaining cases, autoimmune thyroiditis is the most common cause.⁶

The most frequent aetiology of acquired hypothyroidism is chronic lymphocytic thyroiditis (autoimmune, Hashimoto disease), with a 2:1 female to male ratio, followed by endemic goitre due to iodine deficiency. Cases with a pituitary or hypothalamic aetiology are very rare.⁵ Autoimmune thyroiditis is an inflammatory process of the thyroid characterised by the presence of goitre, circulating antibodies and histologic changes. This disease is most frequent in children and adolescents and is associated with certain class II HLA antigens (DR3, DR4 and DR5 alleles), some of which are present in T1D. Autoimmune thyroiditis is associated with other autoimmune processes, such as T1D (20%), adrenal insufficiency, hypoparathyroidism and chromosomal disorders such as Down syndrome (4.3%) and Turner syndrome (3.8%). It is a feature of type I and II autoimmune polyendocrine syndromes, the former of which is more prevalent in children.⁷

The association of diabetes *mellitus* with thyroid disorders is found more frequently in patients with a genetic predisposition, for instance HLA-DR3 haplotype carriers. A considerable percentage of patients with T1D test positive for antithyroid antibodies. Up to 50% of these patients progress to autoimmune thyroid disease, most frequently primary hypothyroidism, which is found in 2% to 5% of patients with T1D.⁸

Autoimmune hyperthyroidism has also been associated with T1D, although with a considerably lower prevalence of 1% to 2%. In the case of primary hypothyroidism, this increase seems to be associated with the presence of dyslipidaemia, high diastolic blood pressure and endothelial dysfunction.⁸

Despite the frequent association of T1D and autoimmune thyroid disease, few studies have been conducted on the prevalence of this comorbidity in Spain and other countries.⁸

The aim of this study was to establish patterns in thyroid disorders in adolescents with T1D managed

at the Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez (Havana, Cuba) between 2015 and 2016.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a cross-sectional descriptive study in 54 patients of both sexes with a diagnosis of T1D based on the criteria established by the World Health Organization ($n = 54$) managed at the endocrinology department of the Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez (Havana, Cuba) between October 2015 and October 2016. We excluded patients treated with immunosuppressants and/or with intercurrent disease. The variables under study were: age, sex, duration of T1D, nutritional status, thyroid function and autoimmune thyroid disease. We collected the following data from the medical records of the patients: age, sex and duration of T1D. All patients underwent anthropometric measurements of their weight and height, followed by determination of TSH, total T4, and antithyroglobulin and antithyroperoxidase antibody levels. Based on their measured weight and height, patients were placed in the corresponding Cuban weight-for-height percentile table for their sex^{9,10} to obtain their percentile, which was interpreted according to the criteria established for Cuba. Test samples were obtained by venipuncture at the clinical laboratory after 12 hours of fasting. Hormone levels (TSH, total T3 and T4) were measured at the laboratory of the hospital by solid-phase radioimmunoassay, while antibody levels (antithyroglobulin and antithyroperoxidase) were measured at the Instituto Nacional de Endocrinología (National Institute of Endocrinology) by means of electrochemiluminescence immunoassay.

To process the data, we entered them in a digital database using Excel[®] 2003 worksheets. Qualitative and quantitative variables converted to an ordinal scale were described statistically by means of absolute and relative frequencies. We studied the association between categorical variables using the χ^2 and Fisher exact tests. We set the Δ level of significance for all tests at 0.05.

We ensured that the study complied with ethical standards with the following: 1) Use of written informed consent forms explaining to each patient, parent and/or legal guardian the relevance of the research; 2) the study respected the integrity of participants and ensured the confidentiality of all the collected data, and 3) the Scientific Council and the Research Ethics Committee of the Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez approved the study presented here.

RESULTS

Table 1 shows the distribution of autoimmune thyroid disease in patients with T1D by age and sex. We found that 25 patients with T1D (46.29%) had autoimmune thyroid disease, of who 18 (33.33%) were female.

Table 2 compares thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease by age and sex. In the comparison by age, we found that older patients had a greater degree of thyroid dysfunction compared to younger patients, with 9 (36.0%) of the 13 patients with hypothyroidism aged more than 16 years, 4 (16.0%) aged 13 to 15 years, and none aged 10 to 12 years. When it came to sex, there was a predominance of female patients, who amounted to 17 of these patients (68.0%).

Table 3 presents current thyroid functioning in patients by nutritional status. The majority of patients, amounting to 20 (80.0%), had normal weight, and 10 of them (40.0%) presented with hypothyroidism.

As regards the duration of T1D and current thyroid functioning, for which data are shown in **Table 4**, we found a significant association in the differences in these two variables ($P = .0081$), with the degree of thyroid impairment increasing with longer duration of T1D.

The distribution of antithyroid antibodies by age in the studied sample of patients with T1D is shown in **Table 5**. We only found a significant association with age for antithyroperoxidase antibodies ($P = .0008$).

Table 1. Distribution of autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes mellitus by age and sex

Age (years)	With autoimmune thyroid disease (n = 25)				Without autoimmune thyroid disease (n = 29)			
	Male		Female		Male		Female	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
10-12 (n = 18)	1	1.85	4	7.41	8	14.81	5	9.26
13-15 (n = 18)	2	3.70	6	11.11	7	12.96	3	5.56
16-18 (n = 18)	4	7.41	8	14.81	5	9.26	1	1.85
Total (n = 54)	7	12.96	18	33.33	20	37.04	9	16.67

Age: $\chi^2 = 5.6479$; $P = .0594$. Sex: $\chi^2 = 6.7000$; $P = .3495$.

*Percentage of the total sample (n = 54).

Table 2. Thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease by age and sex

Age (years)	Thyroid function											
	Normal function				Subclinical hypothyroidism				Hypothyroidism			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10-12 (n = 5)	2	8.0	1	4.0	1	4.0	1	4.0	-	-	-	-
13-15 (n = 8)	1	4.0	-	-	1	4.0	2	8.0	1	4.0	3	12.0
16-18 (n = 12)	-	-	-	-	-	-	3	12.0	2	8.0	7	28.0
Total	3	12.0	1	4.0	2	8.0	6	24.0	3	12.0	10	40.0
	4 (16.0)				8 (32.0)				13 (52.0)			

Age: $\chi^2 = 12.2175$; $P = .0158$. Sex: $\chi^2 = 14.6528$; $P = .1452$.

Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25).

Table 3. Thyroid function by nutritional status

Nutritional status	Thyroid function					
	Normal function		Subclinical hypothyroidism		Hypothyroidism	
	n	%	n	%	n	%
Underweight (n = 1)	1	4.0	-	-	-	-
Normal weight (n = 20)	3	12.0	7	28.0	10	40.0
Excess weight (n = 4)	-	-	1	4.0	3	12.0
Total	4	16.0	8	32.0	13	52.0

$\chi^2 = 6.4423$; $P = .1685$.

Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25).

Table 6 shows the distribution of antithyroid antibodies by sex in patients with T1D. We found that there were no statistically significant differences in antithyroid antibodies based on sex. There was a greater proportion of female patients with positive antithyroid antibody test results compared to male patients.

Table 7 shows the distribution of antithyroid antibodies based on the duration of T1D in the patients under study. We did not find an association

between positive results for antithyroglobulin antibodies or both antibodies and the duration of T1D. When we analysed the antithyroperoxidase antibody results, we observed that its levels were significantly greater ($P = .0476$) with greater duration of T1D (100% of patients with T1D duration of 5 to 9 years tested positive for these antibodies, as did 66.67% of patients with 10 or more years of T1D).

Table 4. Thyroid function by duration of type 1 diabetes mellitus

Disease duration (years)	Thyroid function					
	Normal function		Subclinical hypothyroidism		Hypothyroidism	
	n	%	n	%	n	%
0-4 (n = 8)	3	12.0	5	20.0	-	-
5-9 (n = 14)	1	4.0	3	12.0	10	40.0
≥ 10 (n = 3)	-	-	-	-	3	12.0
Total (n = 25)	4	16.0	8	32.0	13	52.0

$\chi^2 = 13.7577$; $P = .0081$.

Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25).

Table 5. Distribution of antithyroid antibodies by age in patients with type 1 diabetes mellitus

Age (years)	Antithyroid antibodies											
	Antithyroglobulin (n = 25)				Antithyroperoxidase (n = 25)				Both (n = 25)			
	Positive		Negative		Positive		Negative		Positive		Negative	
	n	%*	n	%	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
10-12 (n = 5)	3	12.0	2	8.0	1	4.0	4	16.0	1	11.11	1	11.11
13-15 (n = 8)	2	8.0	6	24.0	8	32.0	-	-	1	11.11	-	-
15-18 (n = 12)	3	12.0	9	36.0	11	44.0	1	4.0	4	44.44	2	22.22
Total	8	32.0	17	68.0	20	80.0	5	20.0	6	66.67	3	33.33
	$\chi^2 = 2.2518$; $P = .3244$				$\chi^2 = 14.2708$; $P = .0008$				$\chi^2 = .7500$; $P = .6873$			

* Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25) by type of antithyroid antibody.

Table 6. Distribution of antithyroid antibodies by sex in patients with type 1 diabetes mellitus

Sex	Antithyroid antibodies											
	Antithyroglobulin				Antithyroperoxidase				Both			
	Positive		Negative		Positive		Negative		Positive		Negative	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%	n	%*	n	%*
Male (n = 8)	4	16.0	4	16.0	7	28.0	1	4.0	4	44.44	2	22.22
Female (n = 17)	4	16.0	13	52.0	13	52.0	4	16.0	2	22.22	1	11.11
Total (n = 25)	8	32.0	17	78.0	20	80.0	5	20.0	6	66.67	3	33.33
	$\chi^2 = 1.7029$; $P = .1919$				$\chi^2 = 0.4416$; $P = .5064$				$\chi^2 = .0000$; $P = 1.0000$			

* Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25) by type of antithyroid antibody.

Table 7. Distribution of antithyroid antibodies by duration of type 1 diabetes mellitus

Disease duration (years)	Antithyroid antibodies											
	Antithyroglobulin (n = 25)				Antithyroperoxidase (n = 25)				Both (n = 25)			
	Positive		Negative		Positive		Negative		Positive		Negative	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-4 (n = 8)	2	8.0	6	24.0	5	20.0	3	12.0	1	11.11	1	11.11
5-9 (n = 14)	4	16.0	10	40.0	14	56.0	-	-	4	44.44	-	-
≥ 10 (n = 3)	1	4.0	2	8.0	2	8.0	1	4.0	1	11.11	2	22.22
Total	7	28.0	18	72.0	20	84.0	5	16.0	6	66.67	3	33.33
	$\chi^2 = .0803$; $P = .9606$				$\chi^2 = 6.0888$; $P = .0476$				$\chi^2 = 3.7500$; $P = .1534$			

Percentage of all patients with autoimmune thyroid disease (n = 25) by type of antithyroid antibody.

DISCUSSION

Type 1 diabetes is often associated to other diseases of immune aetiology, the most prevalent of which is autoimmune thyroid disease. Both are endocrine gland diseases caused by the stimulation of organ-specific T-cells. The association of these two diseases is most frequently found in patients with a genetic predisposition, such as carriers of the HLA-DR3 haplotype, among who an important number of those with T1D test positive for antithyroid antibodies. Of the latter, up to 50% progress to autoimmune thyroid diseases, most frequently to primary hypothyroidism, which is found in 2% to 5% of patients with T1D.⁸ Chronic autoimmune thyroiditis is characterised by the presence of specific antithyroid antibodies in serum, which are detected in 10% to 12% of the general population and in 3% to 50% of children with T1D depending on the degree of thyroid dysfunction.^{11,12}

The study by Baena⁸ showed a high prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with T1D (17%). However, this result is similar to the findings reported by other authors^{11,12} in international studies, most of them performed in the paediatric population, in which the prevalence of autoimmune thyroid disease ranges between 15.8 and 43.7%.⁸ The study by Rivera¹¹ showed that out of all the patients with diabetes, there was a higher proportion of the female sex of 52.6% ($P < .019$) and a significant predominance of adolescents, who amounted to 52.6% ($P < .001$), which is consistent with the national^{12,13} and international^{14,15} literature, which supports the findings of that study. In the study by Rivera,¹¹ nine patients, or 9.3%, received a diagnosis of autoimmune thyroid disease, a majority of who were adolescents. Of the nine patients with autoimmune thyroid disease, six had Hashimoto thyroiditis in the euthyroid phase, and three in the hypothyroid phase, which diverges from the findings of Briceño *et al.*¹² at the national level and Barker *et al.*¹⁵ at the international level, who find a statistically significant predominance of hypothyroidism.

In a study of 90 patients with T1D, Baena *et al.*⁸ found that 17.8% of the total had a known autoimmune thyroid disease which corresponded, in order of decreasing frequency, to primary hypothyroidism (9.9%), subclinical hypothyroidism (7.1%) and Graves disease (0.8%). In the study by Miraval León,¹⁶ the most frequent thyroid disorder was clinical hypothyroidism, with a prevalence of 84.4%, which was higher than the prevalence reported in other studies^{14,16} but consistent with the international medical literature.¹⁷

The percentage of subclinical hypothyroidism in patients that underwent a hormone screen was 2.5%, lesser than that reported in other studies.^{14,16} Johnson *et al.*¹⁸ reported a prevalence of up to 50%, and Gronich¹⁷ found a percentage of subclinical hypothyroidism of 8.6% in Australian women, despite the fact that this was not the thyroid disorder found most frequently in the study.

In the study conducted in our hospital, we found that hypothyroidism was the most frequent autoimmune thyroid disease, followed by subclinical hypothyroidism in adolescent and in female patients, which was consistent with the reviewed medical literature. We found no cases of increased thyroid activity (hyperthyroidism).

As for the association with the nutritional status of patients with T1D, which was analysed by Rivera,¹¹ 77.2% had normal weight, 6.2% obesity, 6.2% chronic malnutrition, 5.2% overweight and 5.2% acute malnutrition. This was consistent with the description at the national level of Briceño *et al.*,¹² whose study of the distribution of nutritional status based on the presence of thyroid disease showed that out of 9 female patients with thyroiditis, 7 had normal weight. Kordonouri *et al.*¹⁴ found no differences in growth or weight between patients with and without autoimmune thyroiditis. In the study conducted in our hospital, the majority of patients had normal weight, although part of them had hypothyroidism. This was consistent with what had been described in the reviewed medical literature.

In terms of the duration of T1D, the study by Rivera¹¹ found a duration of at least 4 years in the ma-

jority of patients, which corresponded to 44.3%; of the 9 patients under study, 6 had a thyroid disorder, Hashimoto thyroiditis, in the euthyroid phase in 3 and the hypothyroid phase in the other 3. This diverged from the findings of the nationwide study by Martín,¹³ which found that diabetes *mellitus* had been diagnosed less than 3 years prior in more than half of the patients (51.2%), but was consistent with the findings of Kordonouri¹⁴ and Barker,¹⁵ who reported a longer duration of diabetes *mellitus* in patients with autoimmune thyroid disease. However, in opposition to other works,^{12,14,15} the study by Baena⁸ did not find an association between duration of diabetes and the presence of autoimmune thyroid disorder; although it did find an increased prevalence of autoimmune thyroid disease in female patients (24.6% compared to 10.8% of male patients). This study found a significant difference, with an increased prevalence of thyroid dysfunction with increasing T1D duration. Positive detection of specific antithyroid antibodies has been reported in a larger proportion of paediatric patients with T1D compared to the general population, with the percentage of positive results ranging from 7% to 40%. Antithyroid antibody titres are higher in patients with more years of T1D. The main antibodies that mediate the autoimmune thyroid response are the following: antithyroglobulin, anti-TSH receptor, anti-thyroid hormone and antithyroperoxidase. The latter is found in every type of autoimmune thyroid disease, reaching the highest titres in Hashimoto thyroiditis, even in cases in which tests for other antithyroid antibodies are negative. This antigen (antithyroperoxidase antigen) targets thyroid peroxidase, an enzyme that catalyses the iodination of tyrosine residues in thyroglobulin and that is located both in the cytoplasm and in the apical membrane of thyroid cells. These antibodies are responsible for the complement-dependent cytotoxicity observed in thyroiditis.¹⁹ In relation to this, we ought to highlight the study by Kordonouri¹⁴ that included 7097 patients with T1D, with a mean age of 12 years, a 15.8% prevalence of thyroid disease and a 21.6% prevalence of positive antithyroid antibody detection.

It is well known that in patients with T1D, the main marker of risk of future thyroid disease is the development of antithyroid antibodies (antithyroperoxidase, antithyroglobulin and thyroid-stimulating immunoglobulins).⁸ Thus, there is evidence that patients who test positive for antithyroid antibodies have a risk up to 18 times greater of future thyroid disease, although primary hypothyroidism can also occur in up to 20% to 30% of patients with negative results for antithyroid antibodies; the study by Baena⁸ obtained very similar data, with 25.6% of patients with autoimmune thyroid disease having negative antithyroid antibody test results. On the other hand, while it seems that the prevalence of thyroid disease increases with age and with duration of diabetes, there is no published evidence of an increased prevalence in patients with poor metabolic control, although few studies have analysed this association. Barker¹⁵ conducted a study that found that antithyroid antibody test results were most frequent in female patients (58%; $P < .0001$) and adolescents (16.1 years; $P < .0013$).

In the study by Rivera,¹¹ of the patients that underwent measurement of antithyroperoxidase levels, only 6 (11.2%) had positive results, of who 4 (66.7%) had Hashimoto thyroiditis in the euthyroid phase and 2 (33.3%) in the hypothyroid phase. At the national level, Briceño¹² obtained similar findings in relation to antithyroid antibodies, which were negative in 126 patients (86.3%) and positive in 12.7%. At the international level, Glastras²⁰ found positive antithyroperoxidase antibodies in 13 out of 166 patients (7.8%); 6 of the 13 patients (46.2%) who tested positive for antithyroperoxidase antibodies at the time of diagnosis developed thyroid disease, compared to only 3.6% of patients with negative results; the study by Baena⁸ found different results, with only 41.1% of patients testing positive for antithyroperoxidase antibodies and 25.6% testing negative; there were no data for the remaining 33.3% of patients.

When it came to antithyroid antibody tests in our study, the results were only positive and associated with the duration of autoimmune thyroid di-

sease for antithyropoxidase levels, which was not the case for antithyroglobulin levels or the detection of both antibodies, for which we did not find a statistically significant association with the duration of disease. There was a higher proportion of the female sex in patients with positive antithyropoxidase results, although this predominance was not statistically significant our results were similar to those reported in the reviewed medical literature.

CONCLUSIONS

We found autoimmune thyroid disease in adolescents with type 1 diabetes *mellitus*.

Thyroid dysfunction in adolescents with autoimmune thyroid disease manifested with clinical and

subclinical hypothyroidism and was associated with age and duration of T1D.

The presence of antithyropoxidase antibodies was associated with age and duration of T1D, but not with sex. We found no association between antithyroglobulin levels and any of the variables under study.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation or publication of this article.

ABBREVIATIONS

T1D: type 1 diabetes *mellitus* • **T3:** triiodothyronine • **T4:** thyroxine • **TSH:** thyroid-stimulating hormone.

REFERENCES

1. Camacho B, Manzanares A, Espino R. Debut de diabetes mellitus tipo 1 en el área hospitalaria de Valme. *Vox Paediatr.* 2012;19:9-13.
2. Asenjo S, Muzzo S, Pérez MV, Ugarte F, Willshaw ME. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chil Pediatr.* 2007;78:534-41.
3. Soltész G. La diabetes en niños: tendencias cambiantes dentro de una epidemia emergente. *Diabetes Voice.* 2007;52:13-5.
4. Braverman Bronstein A, Rendón Macías ME, Iglesias Leboreiro J, Bernárdez Zapata I, Antillón Ferreira C. Características clínicas y de laboratorio en niños con diabetes mellitus. *Rev Mex Pediatr.* 2013;80;200-5.
5. Curell Aguilá N. Hipotiroidismo en adolescentes. *Adolescere.* 2013;12:24-31.
6. Chueca Guindulain M, Berrade Zubiri S, Dura Travé T, Oyarzábal Irigoyen M. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5:49-57.
7. Valdés Alonso MC. Síndrome poliglandular autoinmune. In: Coto Hermosilla C. *Reumatología Pediátrica.* Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 412-36.
8. Baena MG, Carral F, Roca MM, Cayón M, Ortego J, Aguilar-Diosdado M. Prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Av Diabetol.* 2010;26:42-6.
9. Jordan JR. *Desarrollo humano en Cuba.* Havana: Editorial Científico-Técnica; 1979.
10. Esquivel M, Rubí A. Curvas nacionales de peso y talla. Su interpretación y uso en la valoración del estado nutricional. *Rev Cubana Pediatr.* 1985;57:377-83.
11. Rivera N. Enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Consulta de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga. Valencia, junio 2009-2012. Valencia, Venezuela: Universidad de Carabobo; 2013.
12. Briceño Y, Paoli M, Maulino N, Gaffaro L, Marcano H, Pérez M. Dislipidemia y disfunción tiroidea en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo1: relación con el control metabólico e índice de masa corporal. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2009;7:23-8.
13. Martín R. Frecuencia de trastornos de la función tiroidea en escolares y adolescentes con diabetes mellitus Consulta de Endocrinología. Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga. Barquisimeto, Venezuela: Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado; 2007.

14. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieselich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25:1346-50.
15. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, *et al.* Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28:850-5.
16. Miraval León LJ. La disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hospital Nacional Dos de Mayo 2013-2015. Thesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
17. Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38:1657-64.
18. Johnson J. Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes Spectrum*. 2006;19:148-53.
19. Rivero Escalante H, Dorantes Álvarez LM, García Morales L, Coyote Estrada N, Martínez Duncker C, Palafox Vázquez H, *et al.* Frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con diabetes mellitus tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2001;58:627-34.
20. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28:2170-5.